1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fotil® sine 5 mg/ml + 20 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis enthält 6,84 mg Timololmaleat entsprechend 5 mg Timolol und 20 mg Pilocarpinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen im Einzeldosisbehältnis.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit primärem Weitwinkelglaukom, okulärer Hypertension oder Kapselhäutchenglaukom, wenn die Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker oder Pilocarpin allein nicht ausreichend und eine Kombinationstherapie erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosierung ist ein Tropfen Fotil sine Augentropfen zweimal täglich in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/n.

Bei einigen Patienten können einige Wochen vergehen, bis sich die drucksenkende Wirkung von Fotil sine Augentropfen stabilisiert. Daher sollte zur Beurteilung der Wirksamkeit ungefähr 2 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fotil sine Augentropfen eine Bestimmung des Augeninnendrucks durchgeführt werden.
Bei Dosierungen von mehr als einem Tropfen Fotil sine Augentropfen zweimal täglich wird keine weitere Senkung des Augeninnendrucks erwartet.

Art der Anwendung
Die Behandlung mit Fotil sine Augentropfen sollte durch einen Augenarzt oder einen Facharzt für Augenheilkunde eingeleitet werden.
Beachten Sie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4.), bevor die Therapie begonnen wird.

Andere Mittel, die zur Glaukomtherapie eingesetzt werden, sollten bei Beginn einer Behandlung mit Fotil sine Augentropfen abgesetzt werden.

Die systemische Resorption wird durch Schließen der Augenlider für 2 Minuten oder durch nasolakrimale Okklusion verringert. Dies kann eine Verringerung der systemischen Nebenwirkungen und eine Steigerung der lokalen Wirkung zur Folge haben.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird die Anwendung von Fotil sine Augentropfen bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Die nachfolgenden Informationen stammen aus dem für **Timolol** Augentropfen genehmigten Text.

Aufgrund begrenzter Daten wird die Anwendung von Timolol nur bei primär kongenitalem Glaukom und primär juvenilem Glaukom wie folgt empfohlen:
- als Übergangstherapie bis hin zu geeigneten chirurgischen Maßnahmen, oder
- als Überbrückungstherapie im Falle eines fehlgeschlagenen chirurgischen Eingriffs, um weitere Möglichkeiten einer Therapie abzuwägen.

Dosierung
Der behandelnde Arzt ist angehalten, eine strenge Nutzen/Risiko-Abwägung durchzuführen, wenn eine Therapie mit Timolol bei Kindern und Jugendlichen erwogen wird. Eine ausführliche Anamnese und Untersuchung sollte der Anwendung von Timolol vorausgehen, um systemische Unregelmäßigkeiten auszuschließen. Aufgrund der limitieren Datenlage kann keine genaue Dosisempfehlung gegeben werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, wird die Anwendung der niedrigst möglichen verfügbaren Dosiskonzentration 1× täglich empfohlen. Falls der Augendruck nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist eine vorsichtige Erhöhung auf maximal 2 Tropfen täglich je betroffenem Auge in Erwägung zu ziehen. Falls eine 2-mal tägliche Verabreichung notwendig ist, sollte ein Intervall von 12 Stunden eingehalten werden. Patienten, insbesondere Neugeborene, sollen nach der 1. Dosis für 1 bis 2 Stunden in medizinischen Räumlichkeiten streng überwacht werden. Des Weiteren ist bis zur Durchführung geeigneter chirurgischer Maßnahmen auf okuläre und systemische Nebenwirkungen zu achten.
In Hinblick auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen kann eine 0,1 %ige Wirkstoffkonzentration bereits ausreichend sein.

Art der Anwendung
Um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte nur 1 Tropfen pro Dosierungszeitpunkt verabreicht werden.
Die systemische Resorption topisch angewandter Betarezeptorenblocker kann durch eine nasolakrimale Okklusion und das Schließen der Augenlider so lange wie möglich (z. B. für 3–5 Minuten) nach Anwendung der Augentropfen reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.4, 5.2).

Dauer der Anwendung
Als Übergangstherapie bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

Fotil sine ist kontraindiziert bei Patienten mit:
- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- allergischer Rhinitis
- anteriorer Uveitis
- Abrasio corneae
- Hornhautdystrophien
- einigen Formen des Sekundärglaukoms/Pupillarblockglaukoms
- Augenerkrankungen, bei denen eine Miosis vermieden werden muss
- AV-Block zweiten und dritten Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert wird
- manifestierter Herzinsuffizienz
- kardiogenem Schock
- Sinusbradykardie
- Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block
- schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
- reaktiver Atemwegserkrankung, einschließlich bestehendem oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma
- bronchialer Hyperreagibilität

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde noch nicht ausreichend in kontrollierten Studien untersucht.
Die nachfolgenden Informationen stammen aus dem für **Timolol** Augentropfen genehmigten Text.

Timolol Augentropfen sollten generell vorsichtig bei Kindern und Jugendlichen mit Glaukom angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.2).
Es ist wichtig, Eltern über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären, sodass die Behandlung sofort abgebrochen werden kann. Mögliche Anzeichen, auf die geachtet werden soll, sind z. B. Husten und Giemen.
Aufgrund der Möglichkeit einer Apnoe und Cheyne-Stokes Atmung sollte das Arzneimittel bei Neugeborenen, Kleinkindern und jüngeren Kindern mit größter Vorsicht angewendet werden. Ein tragbarer Apnoe-Monitor kann bei Neugeborenen unter Timolol-Therapie hilfreich sein.

Ebenso wie andere topisch angewendete Ophthalmika wird auch Fotil sine systemisch resorbiert. Aufgrund des betaadrenergen Bestandteils Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten, wie nach der systemischen Anwendung von Betarezeptorenblockern. Die Häufigkeit des Auftretens von systemischen Nebenwirkungen (UAWs) ist nach der topischen Anwendung am Auge geringer, als nach der systemischen Anwendung. Um die systemische Resorption zu verringern, siehe 4.2.

Bei Patienten mit Ulkus oder Stenose im Gastrointestinal- oder Harntrakt, oder cerebrovaskulärer Insuffizienz sollten Fotil sine Augentropfen mit Vorsicht angewandt werden. Falls nach Behandlungsbeginn mit Fotil sine Augentropfen Anzeichen oder Symptome sichtbar werden, die auf eine verringerte Hirndurchblutung hinweisen, sollte eine Alternativbehandlung in Betracht gezogen werden. Über eine Verstärkung der mit bestimmten myasthenischen Symptomen (z. B. Diplopie, Ptosis und allgemeine Schwäche) einhergehenden Muskelerschlaffung durch Betarezeptorenblocker wurde selten berichtet. Wie bei der Anwendung anderer Glaukommittel kann es zu einem verringerten Ansprechen auf Fotil sine Augentropfen nach einer längeren (über Jahre währenden) Behandlung kommen.

Fotil sine sollte bei unbehandeltem Phäochromocytom und metabolischer Azidose nur mit großer Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen
Bei Patienten mit Herzkreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern kritisch beurteilt und die Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Zeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und Nebenwirkungen hin genau beobachtet werden. Aufgrund ihrer negativen Wirkung auf die Überleitungszeit sollten Betarezeptorenblocker nur mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block ersten Grades angewendet werden.

Gefäßerkrankungen
Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (d. h. schweren Formen der Raynaud-Erkrankung oder des Raynaud-Syndroms) sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege
Bei Patienten mit Asthma wurden nach der Anwendung von manchen Betarezeptorenblockern am Auge respiratorische Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmen beobachtet. Fotil sine sollte bei Patienten mit leichter/mittelschwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Vorsicht angewendet werden und nur, wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes
Betarezeptorenblocker sollten bei Patienten, die zu spontaner Hypoglykämie neigen oder bei Patienten mit labilem Diabetes mit Vorsicht angewendet werden, da sie die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Betarezeptorenblocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreose verdecken.

Hornhauterkrankungen
Die Anwendung von Betarezeptorenblockern am Auge kann zur Trockenheit der Augen führen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betarezeptorenblocker
Die augeninnendrucksenkende Wirkung oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Beta-Adrenorezeptoren-Blockade können verstärkt werden, wenn Fotil sine bei Patienten angewendet wird, die bereits einen systemischen Betarezeptorenblocker erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollten genau beobachtet werden. Die Anwendung von zwei topischen Betarezeptorenblockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen
Während der Anwendung von Betarezeptorenblockern können Patienten mit einer anamnestischen Atopie oder einer anamnestischen schweren anaphylaktischen Reaktion auf eine Vielzahl von Allergenen anfälliger für eine erneute Exposition gegenüber diesen Allergenen sein. Die gewöhnliche Adrenalin-Dosis zur Behandlung der anaphylaktischen Reaktionen kann unwirksam sein.

Choroidea-Ablösung
Eine Ablösung der Choroidea wurde bei Anwendung von wässriger Supprimierungstherapie (z. B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsverfahren beobachtet. Vor Beginn der Therapie mit Fotil sine Augentropfen sollte eine sorgfältige Untersuchung des Augenhintergrundes durchgeführt werden, um bereits existierende Netzhauterkrankungen oder das Risiko einer Netzhautablösung auszuschließen. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Netzhautablösung oder bei jüngeren Patienten mit Myopie sollten Fotil sine Augentropfen mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

Operative Anästhesie
Am Auge angewendete Betarezeptorenblocker können einen systemischen betaagonistischen Effekt (z. B. von Adrenalin) blockieren. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Fotil sine Augentropfen erhält.

Fotil sine Augentropfen im Einzeldosisbehältnis enthalten kein Konservierungsmittel und sind deshalb geeignet für Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Konservierungsmitteln oder für Patienten, die Kontaktlinsen tragen. Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung der Wechselwirkungen mit Fotil sine durchgeführt.

Bei Patienten, die Catecholamin-abbauende Mittel wie Reserpin erhalten, empfiehlt sich aufgrund der möglichen kumulierenden Wirkungen, die zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie mit Schwindel, Synkopen oder posturaler Hypotonie führen können, eine verstärkte Beobachtung, wenn Fotil sine angewendet wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Betarezeptorenblockern am Auge mit oralen Calciumantagonisten, Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron, Propafenon und Klasse-Ia-Substanzen), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin und halogenierten Inhalationsnarkotika kann eine additive Wirkung haben und zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie führen.

Eine verstärkte systemische Beta-Blockade (z. B. geringere Herzfrequenz, Depression) wurde bei der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Quinidin, Fluoxetin und Paroxetin) und Timolol berichtet.

Vorsicht ist geboten, wenn folgende Mittel gleichzeitig mit Fotil sine Augentropfen verabreicht werden: Insulin oder orale Antidiabetika (siehe Abschnitt 4.4.), jodhaltige Kontrastmittel, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Antidepressiva, Corticosteroide, Mefloquin, depolarisierende Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Pethidin, systemische Anticholinergika, Glykoside und Rauwolfia-Alkaloide. Fotil sine Augentropfen können die Wirksamkeit von Sympathomimetika und curareähnlichen Mitteln hemmen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Betarezeptorenblockern am Auge und Adrenalin (Epinephrin) wurden gelegentlich Fälle von Mydriasis berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Fotil sine bei Schwangeren vor. Fotil sine Augentropfen sollten daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt notwendig.
Um die systemische Resorption zu verringern, siehe 4.2.

Timolol und Pilocarpin können nach der Anwendung von Fotil sine Augentropfen teilweise systemisch resorbiert werden. Wie aus Tierstudien hervorgeht, penetriert Timolol die Plazenta.
Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die orale Anwendung von Betarezeptorenblockern nicht zu Missbildungen führt, aber das Risiko einer intra-uterinen Wachstumshemmung besteht. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Beta-Blockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei den Neugeborenen beobachtet, wenn Betarezeptorenblocker bis zur Geburt angewendet wurden. Wenn Fotil sine bis zur Geburt angewendet wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebenstage sorgfältig beobachtet werden.

Stillzeit
Betarezeptorenblocker gehen in die Muttermilch über. Bei der therapeutischen Dosis von Fotil sine Augentropfen ist es jedoch nicht wahrscheinlich, dass eine Menge in der Muttermilch vorhanden ist, die ausreichen würde, klinische Symptome einer Beta-Blockade bei dem Säugling auszulösen. Um die systemische Resorption zu verringern, siehe 4.2.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fotil sine Augentropfen können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.
Miosis beeinträchtigt im Allgemeinen die Dunkeladaption. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, beim Fahren in der Dunkelheit und bei gefährlichen Tätigkeiten bei schwacher Beleuchtung besondere Vorsicht walten zu lassen. Nach Eintropfen von Fotil sine kann es zu kurzzeitigem Verschwommensehen kommen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der zu erwartenden lokalen Nebenwirkungen von Fotil sine Augentropfen können auf der Basis seiner pharmakologischen Wirkungen erklärt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen von Fotil sine Augentropfen sind Brennen und Stechen im Auge nach Applikation des Arzneimittels.

Fotil sine Augentropfen sind im Allgemeinen gut verträglich. Ebenso wie andere topisch am Auge applizierte Arzneimittel wird auch Fotil sine im systemischen Kreislauf resorbiert. Dies kann zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei der Verabreichung systemischer Betarezeptorenblocker führen. Die Häufigkeit von systemischen Nebenwirkungen ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach der systemischen Anwendung. Die angegebenen Nebenwirkungen umfassen auch Wirkungen, die in der Klasse der am Auge angewendeten Betarezeptorenblocker beobachtet wurden.

Augenerkrankungen

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Pilocarpin: vorübergehendes Stechen, Brennen, Verschwommensehen, Tränenfluss, Ziliarmuskelspasmus, Kongestion konjunktivaler Gefäße, Augenschmerz, Juckreiz, Reizung, temporale und supraorbitale Kopfschmerzen, verringerte Sehschärfe bei schwacher Beleuchtung (verursacht durch Miosis, insbesondere bei Kataraktpatienten), induzierte Myopie oder Akkommodationsstörung

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Timolol: Hornhautanästhesie, Keratitis punctata superficialis

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Pilocarpin: Netzhautablösung, Glaskörperhämorrhagie, Irisrigidität, Iriszysten, Vasodilatation der Irisgefäße, Lidkontraktionen, Abflachung der Vorderkammer, reversible Linsentrübung (bei Langzeitanwendung von Pilocarpin)
Timolol: trockenes Auge, Blepharokonjunktivitis, Sehstörungen, Diplopie, Ptosis

Herzerkrankungen

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Pilocarpin: Blutdruckabfall
Timolol: Bradykardie

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Timolol: kongestive Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, verminderte periphere und zerebrale Durchblutung

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)
Timolol: Depression

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Timolol: Halluzinationen, Angstzustände, Albträume, Asthenie, Schwindel, Verwirrung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Timolol: Dyspnoe

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Timolol: Bronchospasmen (speziell bei Patienten mit Asthma und Herzinsuffizienz), verstopfte Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Pilocarpin: Übelkeit

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Pilocarpin: Erbrechen, erhöhter Speichelfluss, Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Überempfindlichkeitsreaktionen: Exanthem, Urtikaria, Haarausfall

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Timolol: Kopfschmerzen

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Timolol: Müdigkeit

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Pilocarpin: Schwitzen

Bei langfristiger Anwendung zur Glaukomtherapie kann es zur Resistenzentwicklung gegen Pilocarpin und Timolol am erkrankten Auge kommen.

Zusätzliche Nebenwirkungen, die mit am Auge angewendeten Betarezeptorenblockern beobachtet wurden und möglicherweise auch mit Fotil sine auftreten können:

Erkrankungen des Immunsystems
Systemische allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem, Pruritus und anaphylaktische Reaktionen

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen
Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen
Schlaflosigkeit, Gedächtnisverlust

Erkrankungen des Nervensystems
Synkope, Schlaganfall, zerebrale Ischämie, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhesie.

Augenerkrankungen
Zeichen und Symptome einer okulären Reizung (z. B. Jucken, Tränenfluss, Rötung), Keratitis, verschwommenes Sehen und Choroidea-Ablösung nach chirurgischem Filtrationsverfahren (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Hornhauterosion.

Herzerkrankungen
Thoraxschmerzen, Herzklopfen, Ödem, atrioventrikulärer Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen
Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Dysgeusie, Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall, trockener Mund, Bauchschmerzen, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlimmerung einer Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Myalgie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sexuelle Funktionsstörung, verringerte Libido

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Arzneimitteldosis, die unerwünschte Wirkungen verursacht, ist individuell sehr verschieden. Als Überdosis von Fotil sine Augentropfen können bei älteren Glaukom-Patienten, bei denen keine relativen Kontraindikationen gegenüber Fotil sine Augentropfen bestehen, ca. 10 gleichzeitig verabreichte Augentropfen betrachtet werden. Die typischen lokalen unerwünschten Wirkungen, wie in Punkt 4.8. beschrieben, können bei einer Überdosierung von Fotil sine Augentropfen auftreten. Die üblichen Anzeichen und Symptome, die bei einer Überdosierung eines systemischen Betarezeptorenblockers und eines Parasympathomimetikums erwartet werden, sind Kopfschmerzen, Schwitzen, erhöhter Speichelfluss, Übelkeit, Tränenfluss, Hyperämie, Bradykardie, Hypotonie, Schwindelgefühl, Verwirrung, Dyspnoe, Bronchospasmus, allgemeine Konvulsionen und akutes Herzversagen. Die Behandlung einer Überdosis ist symptomatisch und unterstützend.
Spülen oder Baden des Auges direkt nach der Überdosierung kann hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Parasympathomimetika
ATC-Code: S01EB51

Pilocarpin ist ein Parasympathomimetikum mit den muscarinartigen Wirkungen von Acetylcholin. Pilocarpin bewirkt nach topischer Applikation am Auge eine Pupillenverengung, Akkommodationsspasmen sowie einen vorübergehenden Anstieg des intraokularen Drucks (IOD), gefolgt von einem länger anhaltenden Druckabfall. Die Senkung des IOD wird vermutlich durch die glattmuskuläre Kontraktion von Irissphinkter und Ziliarmuskel erreicht. Dadurch wird die Spannung auf den Sklerasporn erhöht, was eine Erweiterung des Kammerwinkels und eine physische Konfigurationsänderung des Trabekelmaschenwerks zur Folge hat. Dies ermöglicht einen erhöhten Abfluss des Kammerwassers. Pilocarpin ist seit langem als Miotikum zur Pupillenverengung sowie zur Senkung des IOD bei verschiedenen Glaukomformen etabliert.

Timolol ist ein β1- und β2-Adrenorezeptoren-Antagonist. Der Mechanismus, durch den die Senkung des IOD verursacht wird, ist wahrscheinlich die Folge einer Verminderung der Kammerwasserproduktion. Timolol weist keine bedeutende intrinsische sympathomimetische, direkte myokarddepres-

sive oder lokalanästhetische (membranstabilisierende) Wirkung auf. Durch die Anwendung am Auge können auch systemische Wirkungen verursacht werden (siehe Punkt 4.4.).

Durch die Kombination von Pilocarpin und Timolol in einem Tropfen wird eine additive Senkung des IOD erwartet, da die drucksenkende Wirkung von Pilocarpin und Timolol durch unterschiedliche Mechanismen erzeugt wird. Nach topischer Anwendung am Auge erniedrigen Fotil sine Augentropfen sowohl den erhöhten als auch den normalen IOD unabhängig davon, ob er mit einem Glaukom einhergeht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck zählt zu den Hauptrisikofaktoren in der Pathogenese des glaukomatösen Gesichtsfeldverlustes. Bei Glaukompatienten mit geschlossenem Kammerwinkel besteht das primäre Behandlungsziel in der Erweiterung des Kammerwinkels; das macht eine Pupillenverengung durch ein Miotikum erforderlich. Ein Betarezeptorenblocker allein hat keinen oder einen nur geringen Effekt auf die Pupille. Fotil sine Augentropfen hingegen enthalten auch ein Miotikum und können daher zur Senkung eines erhöhten IOD bei Engwinkelglaukom verwendet werden.

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Fotil sine Augentropfen sind mit oder ohne Konservierungsmittel gleich. Bei gesunden Probanden wurden nach einmaliger Anwendung gleichwertige Verminderungen des IOD, der Fähigkeit, in der Ferne zu sehen, und des Pupillendurchmessers bewirkt.

Kinder und Jugendliche
Die nachfolgenden Informationen stammen aus dem für **Timolol** Augentropfen genehmigten Text.

Es sind nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Timolol (0,25 %, 0,5 % 2× täglich ein Tropfen) bei Kindern und Jugendlichen für einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen verfügbar. Eine kleine doppelblinde, randomisierte, veröffentlichte klinische Studie, durchgeführt an 105 Kindern (n = 71 mit Timolol) im Alter von 12 Tagen bis 5 Jahren zeigt zu einem gewissen Grad Hinweise darauf, dass Timolol in der Indikation primäres kongenitales Glaukom und primäres juveniles Glaukom als Kurzzeitbehandlung wirksam ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Anwendung der Lösung am Auge penetriert Pilocarpin rasch durch die Cornea. Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung setzen bereits 10 Minuten nach lokaler Anwendung von Pilocarpin ein. Die maximale Wirkung wird nach 1 Stunde erreicht. Miosis und IOD-Senkung halten für mehrere Stunden an, der Akkommodationsspasmus hingegen klingt bereits nach 2 Stunden ab.
Timolol wird nach oraler Gabe gut resorbiert, unterliegt aber einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus und wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Der Abfall des IOD erfolgt innerhalb von 2 Stunden nach der topischen Applikation, das Maximum wird nach 3 – 4 Stunden erreicht, und die Wirkung hält 8 bis 16 Stunden an.
Die augeninnendrucksenkende Wirkung setzt normalerweise etwa eine Stunde nach der Anwendung einer Einzeldosis Fotil sine Augentropfen ein. Die maximale Wirkung wird im Allgemeinen nach etwa 3 Stunden erreicht, und die signifikante Senkung des IOD kann mit einer Einzeldosis über einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden aufrechterhalten werden.

Kinder und Jugendliche
Die nachfolgenden Informationen stammen aus dem für **Timolol** Augentropfen genehmigten Text.

Wie aus Daten bei Erwachsenen ersichtlich, passieren 80 % jedes Augentropfens den Nasolakrimalgang, wo er rasch in den systemischen Kreislauf über die Nasenschleimhaut, Bindehaut, den Nasolakrimalgang, Oropharynx und den Darm, oder über die Haut durch überlaufende Tränen absorbiert wird. Aufgrund der Tatsache, dass das Blutvolumen bei Kindern kleiner als bei Erwachsenen ist, müssen höhere Konzentrationen im Blutkreislauf bedacht werden. Des Weiteren haben Neugeborene unreife Metabolisierungswege, welche in einer Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit und Steigerung der Nebenwirkungen resultieren können.
Begrenzte Daten zeigen auf, dass Plasma-Timolol Konzentrationen bei Kindern, insbesondere bei Kleinkindern, nach 0,25 %igen Augentropfen deutlich die Erwachsenenkonzentrationen nach 0,5 %igen Augentropfen übersteigen. Es wird angenommen, dass dies das Risiko möglicher Nebenwirkungen wie Bronchospasmus und Bradykardie erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus in vitro- und in vivo-Untersuchungen belegen, dass Timolol kein mutagenes Potential besitzt. Während einer 2-jährigen Studie mit oraler Verabreichung von Timololhydrogenmaleat an Ratten wurde ein statistisch signifikanter Anstieg ($p \leq 0,05$) der Häufigkeit von Phäochromozytomen bei männlichen Tieren beobachtet, die eine 300-fach höhere Dosis als die für den Menschen empfohlene Höchstdosis (1 mg/kg/Tag) erhalten hatten. Diese Veränderungen traten nicht bei Ratten auf, die eine 25 – 100-fach höhere Dosis als die für den Menschen empfohlene Höchstdosis erhalten hatten. In einer an Mäusen über die gesamte Lebensdauer fortgeführten Studie mit oralem Timolol zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg ($p \leq 0,05$) der Häufigkeit von benignen und malignen Lungentumoren sowie von benignen Uruspolypen bei weiblichen Mäusen, die mit einer Dosis von 500 mg/kg/Tag behandelt wurden. Ein entsprechender Anstieg trat nicht bei Dosen von 5 oder 50 mg/kg/Tag auf.

Ebenso wurden häufig Adenokarzinome der Brustdrüse bei einer Dosis von 500 mg/kg/Tag beobachtet. Dies wurde auf die Serumprolaktinspiegel zurückgeführt, die bei weiblichen Mäusen bei Dosen von 500 mg/kg/Tag Timolol, jedoch nicht bei 5 oder 50 mg/kg/Tag, beobachtet wurden.

Reproduktions- und Fertilitätsstudien bei Ratten ergaben keine unerwünschten Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Timolol-Dosen bis zum 150-fachen der empfohlenen Höchstmenge beim Menschen.

Mit Pilocarpin wurden keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt, um die Karzinogenität, Mutagenität oder die Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit zu beurteilen.

Sowohl für Timolol als auch Pilocarpin wurde berichtet, dass sie während einer einmonatigen topischen Anwendung Schäden am Corneaepithel von Kaninchen hervorrufen. Diese milde Zytotoxizität ist reversibel. Die Absorption, akute Irritation und chronische Toxizität über bis zu 6 Monate von Fotil sine Augentropfen wurden in 4 Studien an insgesamt 142 Kaninchen untersucht. In häufigen ophthalmologischen Untersuchungen sowie anhand von Sektionsergebnissen, biochemischen Auswertungen, makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen wurden keine Anzeichen einer reizenden oder toxischen Wirkung gefunden, die mit der zweimal täglichen Gabe von Fotil sine Augentropfen in Zusammenhang stehen könnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäuremonohydrat
Natriumcitrat
Hypromellose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen des Folienbeutels: 28 Tage. Geöffnete Einzeldosisbehältnisse dürfen nicht aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C), nicht einfrieren.

Nach dem Öffnen des Folienbeutels:
- Einzeldosisbehältnisse im Originalfolienbeutel aufbewahren
- Nicht über 25 °C lagern
- Das geöffnete Einzeldosisbehältnis mit der eventuell verbliebenen Restmenge sofort nach der Anwendung verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fotil sine Augentropfen werden in 60 × 0,2 ml durchsichtigen Polyethylen (LDPE) Einzeldosisbehältnissen geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

Örtlicher Vertreter:
Santen GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 München
Telefon-Nr.: 089-84 80 78-0
Telefax-Nr.: 089-84 80 78-60
Email: mail@santen.de
Internet: http://www.santen.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

43831.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. November 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2008

10. STAND DER INFORMATION

13.04.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt